

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

28.06.00

EKU
10/019263

REC'D 18 AUG 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 6月30日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第185297号

出願人

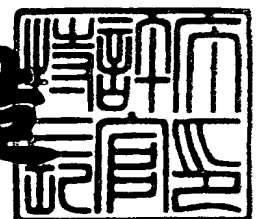
Applicant(s):

松森 昭
ウェルファイド株式会社PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3060350

【書類名】 特許願
【整理番号】 A3995
【提出日】 平成11年 6月30日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/045
C07C 31/20

C07C 31/27

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府箕面市瀬川 5 丁目 1 6 - 2 2
【氏名】 松森 昭

【特許出願人】
【識別番号】 593038974
【氏名又は名称】 松森 昭

【特許出願人】
【識別番号】 000006725
【氏名又は名称】 吉富製薬株式会社

【代理人】
【識別番号】 100080791
【弁理士】
【氏名又は名称】 高島 一
【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 006965
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9000145

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ウイルス性心筋炎の予防または治療薬剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するウイルス性心筋炎の予防または治療薬剤。

【請求項 2】 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の予防または治療薬剤。

【請求項 3】 ウイルス性心筋炎またはそれに惹起されるウイルス性疾患が RNA ウイルスまたは肝炎ウイルスによって引き起こされるものである請求項 1 または 2 記載の予防または治療薬剤。

【請求項 4】 RNA ウイルスがオルトミクソウイルスまたはピコルナウイルスである請求項 3 記載の予防または治療薬剤。

【請求項 5】 ウイルス性疾患がウイルス性肝炎（A 型、B 型、C 型、E 型、G 型、TTV 型）、アデノウイルス感染症、インフルエンザ、ヘルペス感染症、ウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス感染症、ウイルス性腸炎またはウイルス性心膜炎である請求項 2 記載の予防または治療薬剤。

【請求項 6】 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を含有してなる、ウイルス性の細胞障害の改善または予防用薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するウイルス性心筋炎またはウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の予防または治療薬剤、更にはウイルス性の細胞障害の改善または予防用薬剤に

関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

従来、ウイルス性疾患の予防にはウイルスワクチンが主として用いられているが、ワクチンは各々のウイルスに特異的なもので個々のウイルスに対してのみ有効である。しかし、ウイルスの種類は多く、現在、極めて限られたウイルスに対してのみ実用化されている。また、ウイルスは変異株が多く、同一のウイルスに対してもワクチンが有効でないことも多い。さらに副作用の少ないワクチンを数多く開発することは極めて困難である。

【0 0 0 3】

一方、種々の抗ウイルス剤（アシクロビル、ガンシクロビル、アラAなど）も開発され、実用化されているが、極めて限られたウイルス感染症にのみ有効で、広範なウイルス性疾患に有効な薬剤は見当たっていない。また、これらの抗ウイルス剤は副作用が強く、広く臨床に用いることは困難である。近年、インターフェロンがウイルス性肝炎等の治療に応用されているが、発熱などの副作用が高頻度に出現している。また、インターフェロンはウイルスの増殖を抑制するが、細胞傷害を直接防御するとの報告はみられない。ガンマグロブリンは、広くウイルス性疾患の治療に用いられているが、その成績は必ずしも一定ではない。

【0 0 0 4】

2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール・塩酸塩を含む2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物は、臓器または骨髄移植における拒絶反応の抑制剤として、また乾癬、ベーチュット病などの様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬であることが知られている（国際公開WO94/08943号）。

しかし、先行技術には、2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物が、ウイルス性疾患の治療に有効であるとの記載はされていない。

【0 0 0 5】

【発明が解決しようとする課題】

前述のように、ウイルスには数多くの種類があり、各ウイルスに対する特異的

な治療を行うのは困難である。従って、多くのウイルス性疾患において発生する種々の臓器における細胞傷害を予防または治療することが極めて重要である。ウイルス性疾患における細胞傷害はウイルスの増殖による直接的な傷害のほか、ウイルス感染によって引き起こされる種々の免疫反応が関与すると考えられている。本発明は、ウイルスの種類にかかわらず種々の臓器における細胞傷害の発症予防および治療を行うことによりウイルス性心筋炎およびウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の予防または治療を行おうとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決するために、ウイルス性心筋炎またはウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の予防または治療薬剤について鋭意研究を重ねてきたところ、意外にも2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩が有効であることを見だし、本発明を完成した。

即ち、本発明は以下のとおりである。

① 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するウイルス性心筋炎の予防または治療薬剤。

② 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の予防または治療薬剤。

③ ウイルス性心筋炎またはそれに惹起されるウイルス性疾患がRNAウイルスまたは肝炎ウイルスによって引き起こされるものである①または②記載の予防または治療薬剤。

④ RNAウイルスがオルトミクソウイルスまたはピコルナウイルスである③記載の予防または治療薬剤。

⑤ ウイルス性疾患がウイルス性肝炎(A型、B型、C型、E型、G型、TTV型)、アデノウイルス感染症、インフルエンザ、ヘルペス感染症、ウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス感染症、ウイルス性腸炎またはウイルス性心膜炎で

ある②記載の予防または治療薬剤。

⑥ 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を含有してなる、ウイルス性の細胞障害の改善または予防用薬剤。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明における2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールは、公知化合物であり、例えば、国際公開WO94/08943号に開示の方法等により製造することができる。

2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールは、必要に応じて適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）中、酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など）と処理することにより、上記の酸との塩などの薬理学的に許容される塩とすることができる。

【0008】

本発明において、2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩は、低毒性で、動物とりわけ哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ウサギ、マウス、ラットなど）に対するウイルス性心筋炎またはそれから惹起されるウイルス性疾患の予防または治療薬剤として有用である。本発明で対象とするウイルス性心筋炎、またはそれから惹起されるウイルス性疾患には、DNAウイルスあるいはRNAウイルスのいずれに属する病原ウイルスによって引き起こされる疾患も含まれる。そのような病原ウイルスを以下に例示する。

DNAウイルス： ポックスウイルス、ヘルペスウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス

RNAウイルス： レオウイルス、トガウイルス、コロナウイルス、ラブドウィ

ルス、パラミクソウイルス、オルトミクソウイルス、ブンヤウイルス、アレナウイルス、レトロウイルス、ピコルナウイルス、カリシウイルス

とりわけ、本発明の薬剤は、RNAウイルスまたは肝炎ウイルスによって引き起こされるウイルス性心筋炎またはそれから惹起されるウイルス性疾患に罹患した患者の治療または予防に好ましく適用し得る。ここで、特にRNAウイルスとしてオルトミクソウイルスあるいはピコルナウイルスが挙げられる。

【0009】

ウイルス性心筋炎から惹起されるウイルス性疾患の疾患名としては、具体的には、ウイルス性肝炎（A型、B型、C型、E型、G型、TTV型）、アデノウイルス感染症、インフルエンザ、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、ヘルペス感染症（単純ヘルペス、EBウイルス（伝染性単核症）、带状疱疹）、ポリオ、エイズ（HIV感染症）、成人T細胞白血病（ATL）、パピローマ、麻疹、風疹、突発性発疹、伝染性紅斑、ウイルス性脳炎、ウイルス性髄膜炎、サイトメガロウイルス感染症、流行性耳下腺炎、水痘、狂犬病、ウイルス性腸炎、ウイルス性心膜炎、コクサッキーウイルス感染症、エコーウイルス感染症、腎症候性出血熱、ラッサ熱などが挙げられる。

さらに上記に挙げたウイルス性疾患の中でも、ウイルス性肝炎（A型、B型、C型、E型、G型、TTV型）、アデノウイルス感染症、インフルエンザ、ヘルペス感染症、ウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス感染症、ウイルス性腸炎、ウイルス性心膜炎に対して好ましく適用可能である。

【0010】

2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩は、経口的に、非経口的に、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、医薬品組成物あるいは製剤（例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など）として用いることができ、それらは少なくとも一つの本発明の2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは医薬として許容される担体（アジュバンド剤、賦形剤、

補形剤及び／又は希釈剤など）と混合して用いることができる。医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。

【 0 0 1 1 】

本発明明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの製剤上許容される非経口投与可能な希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などが挙げられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含される。

【 0 0 1 2 】

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な低刺激性の補形剤、例えばココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造できる。

【 0 0 1 3 】

経口投与用の固形投与剤型としては、上記した粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、少なくとも一つの添加物、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、通常の剤型のようにさらに別の添加物を含んでもよい。別の添加物としては、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合化

剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パフューム剤などが挙げられる。錠剤およびピル剤は、さらにエンテリックコーティングすることもできる。

【0014】

経口投与用の液剤としては、医薬として許容されるシロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などが挙げられる。これらは、当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでいてもよい。

【0015】

ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩は、低毒性で安全に使用することができる。当該化合物の1日の投与量は、患者の状態や体重、投与経路などによって異なるが、例えば成人のウイルス性心筋炎またはそれから惹起されるウイルス性疾患の治療薬剤として投与する場合、約0.01~150mg、好ましくは0.1~100mg、静注では、一日量約0.01~50mg、好ましくは0.01~20mgを1回または2回ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

【0016】

【実施例】

以下に、試験例によって本発明の効果を明らかにするが、これらは単なる例示であり、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0017】

試験例

ウイルス性心筋炎に対する効果

化合物1：2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオール塩酸塩

生存率

方法

4週齢DBA/2マウスを3グループに分け、EMC (Encephalomyocarditis) ウイルス10 p f uを腹腔内接種し、接種後から、対照として蒸留水(溶媒)(グループA、n=11)、化合物1を1mg/kg/日(グループB、n=10)、3mg/kg/日(グループC、n=10)を、連日14日後までゾンデを用いて強制経口投与した。14日後の各グループの生存率は、Kaplan-Meier法によって比較した。

結果

対照群(グループA、n=11)は、8日後までに全て死亡した(生存率0%)が、化合物1投与群の14日後の生存率は、グループB(n=10)で1匹(生存率10%)、グループC(n=10)で3匹(生存率30%)であり、3mg/kg/日群で統計的に有意な生存率の改善がみられた($p < 0.05$)。

【0018】

心臓の病理組織学的所見

方法

4週齢DBA/2マウスを3グループに分け、EMC (Encephalomyocarditis) ウイルス10 p f uを腹腔内接種し、接種後から、対照として蒸留水(溶媒)(n=9)、化合物1を3mg/kg/日(n=8)、10mg/kg/日(n=8)を、連日5日後までゾンデを用いて強制経口投与した。5日後に心臓を採取し、ホルマリン固定後ヘマトキシリン-エオジン染色を行い、心臓壊死、細胞浸潤の2項目につき、以下のようにスコア化した。

0; 病変なし、1+; 心臓の25%以下の病変、2+; 25%より多く、50%以下の心臓の病変、3+; 50%より多く、75%以下の心臓の病変、4+; 75%より多く、100%以下の心臓の病変

結果

心臓の病理組織学的所見の結果を表1に示す。

【0019】

【表 1】

	心筋細胞壊死	細胞浸潤
対照群	1.9±0.2	2.0±0.2
3mg/kg/日投与群	1.7±0.4	1.6±0.2
10mg/kg/日投与群	1.0±0.2 *	1.1±0.2 *

平均±SEM, *p<0.05

【0020】

表1より、EMCウイルス接種5日後の心臓の心筋細胞壊死、細胞浸潤は10mg/kg/日投与群で用量依存的に改善がみられた。

【0021】

以上の結果から、2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオール塩酸塩は、EMCウイルス感染によるマウスの死亡率を改善し、ウイルス性心筋炎を改善し、ウイルス感染に有効であることが明らかになった。

【0022】

上記拡張型心筋症の動物モデルについては、Circulation. 65:1230-1235, 1982またはCirculation. 66:355-360, 1982に記載されている。

【0023】

処方例

(1) 錠剤

下記組成物の化合物1含有錠剤を製造する。

化合物1	1mg
乳糖	90mg
結晶セルロース	25mg

ステアリン酸マグネシウム	4 m g
(2) ソフトカプセル剤 (1 カプセル中)	
化合物 1	3 0 m g
ポリエチレングリコール-300	3 0 0 m g
ポリソルベート 80	2 0 m g

製造方法

化合物 1 にポリエチレングリコール-300 およびポリソルベート 80 を加え、ソフトカプセルに充填して製する。

【0024】

(3) 注射剤 (1 アンプル 10 m l 中)

化合物 1	0. 3 %
ポリエチレングリコール-300	2 0 %
エタノール	6 0 %

注射用蒸留水で全量 10 m l とする。

製造方法

化合物 1 にエタノールおよびポリエチレングリコール-300 を加えて溶解し、注射用蒸留水を加えて全容とする。

1 アンプル中化合物 1 を 30 m l 含有した注射剤を得る。

【0025】

【発明の効果】

本発明によると、ウイルスに起因する細胞傷害が 2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩の投与によって改善効果が認められ、ウイルス性心筋炎またはウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の治療効果があり、また該疾患の予防にも有効である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ウイルスの種類にかかわらず種々の臓器における細胞傷害の発症予防および治療を行うことによりウイルス性心筋炎およびウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の予防または治療薬剤を提供する。

【解決手段】 本発明は、2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するウイルス性心筋炎およびウイルス性心筋炎により惹起されるウイルス性疾患の予防または治療薬剤である。

【選択図】 なし

特平 11-185297

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[593038974]

1. 変更年月日	1993年 2月26日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府箕面市瀬川5丁目16-22
氏 名	松森 昭

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006725]

-
- | | |
|----------|---------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月15日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 |
| 氏 名 | 吉富製薬株式会社 |
| 2. 変更年月日 | 2000年 4月 1日 |
| [変更理由] | 名称変更 |
| 住 所 | 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 |
| 氏 名 | ウェルファイド株式会社 |

